

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 46

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE
DE
QUELQUES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS
DE CARBURES ACYCLIQUES

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1941

PAR

Anna LE BIHAN

Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

JURY { MM. FABRE, *Président.*
GORIS, *Professeur.*
BEDEL, *Maitre de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 46

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE
DE
QUELQUES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS
DE CARBURES ACYCLIQUES

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1941

PAR

Anna LE BIHAN

Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

JURY { MM. FABRE, *Président.*
GORIS, *Professeur.*
BEDEL, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
et à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail
de la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien en chef du groupe hospitalier Necker-Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur.

*Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR C. BEDEL

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*En témoignage de ma vive gratitude et
de mon respectueux dévouement.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE
DE
QUELQUES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS
DE CARBURES ACYCLIQUES

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, les dérivés halogénés des carbures sont d'un emploi de plus en plus répandu dans l'industrie, et, parmi eux, le trichloréthylène et le tétrachloréthane sont des solvants très appréciés. D'autre part, quelques dérivés bromés sont également très utilisés, le bromure de méthyle, en particulier, est d'un emploi fréquent comme extincteur d'incendie.

Il nous a paru intéressant d'étudier ces quelques produits au point de vue de leur localisation dans l'organisme, après intoxications expérimentales chez l'animal. Pour chacun de ces dérivés, nous exposerons successivement :

- Quelques généralités;
- Les techniques de dosage déjà utilisées, et celle que nous avons suivie au cours de notre travail;

- Notre expérimentation sur l'animal ;
- Les résultats de nos recherches.

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Paris, sous la haute direction de M. le Professeur Fabre. Nous lui exprimons nos vifs remerciements pour avoir bien voulu nous accepter dans son laboratoire ; nous tenons à lui témoigner notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours montrée ; c'est grâce à ses conseils avisés que nous avons pu mener à bien ce travail. Qu'il soit assuré ici de notre respectueuse admiration et de notre profonde reconnaissance.

Nous adressons nos sincères remerciements à M. le Professeur A. Goris et à M. le Maître de Conférences C. Bedel, qui nous ont fait l'honneur d'examiner notre thèse.

A M. P. Cheramy, Pharmacien des Hôpitaux de Paris et Assistant à la Chaire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie, nous adressons un témoignage de sincère reconnaissance pour l'aide efficace qu'il nous a apportée dans l'exécution de ce travail, et pour les directives éclairées qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

A Mlle M.-T. Régnier, Pharmacien supérieur, Docteur ès Sciences, va notre amicale gratitude pour l'aide bienveillante qu'elle nous a fournie en nous faisant profiter de son habileté dans l'expérimentation sur l'animal.

M. E. Kahane a bien voulu s'intéresser à nos re-

cherches, nous lui adressons nos bien vifs remerciements.

Nous ne saurions oublier la reconnaissance que nous devons au Conseil de la Faculté de Pharmacie pour le legs qui nous a été attribué au cours de nos travaux.

Nous assurons de notre amical souvenir nos camarades de laboratoire avec qui nous avons entretenu, durant notre séjour, les relations les plus cordiales.

CHAPITRE I

Trichloréthylène ou éthylène trichloré.

I. — GÉNÉRALITÉS.

A. *Propriétés.* — Le trichloréthylène, communément appelé Tri, de formule $\text{Cl}^2\text{C} = \text{CH Cl}$, découvert en 1864 par E. Fischer, est un liquide incolore, d'odeur voisine de celle du chloroforme ; son point d'ébullition est 88° , son point de fusion -73° , sa densité à 16° : 1,476.

Il est légèrement soluble dans l'eau, miscible aux solvants organiques. Son pouvoir solvant considérable, ajouté à son ininflammabilité, lui donne de nombreuses applications dans l'industrie.

Il se décompose à haute température ; il est stable au contact des alcalis dilués et froids.

B. *Préparation.* — La préparation industrielle du trichloréthylène peut se faire à partir du tétrachloréthane $\text{CHCl}^2 - \text{CHCl}^2$, par action des alcalis ou par décomposition thermique, ou encore à partir du pentachloréthane $\text{C}^2\text{H Cl}^5$, par hydrogénation catalytique sur nickel à 270° . Les composés servant à la prépa-

ration du trichloréthylène peuvent se rencontrer dans le produit industriel et contribuer à sa toxicité.

C. *Conservation.* — Le trichloréthylène est le plus stable des solvants chlorés. Industriellement, il est livré en wagons-citernes ou en fûts, et il peut être conservé dans ces derniers, car, pratiquement, et contrairement au tétrachlorure de carbone et au tétrachloréthane, le Tri, neutre, n'attaque pas les métaux usuels. La tôle galvanisée ou étamée, la fonte, le bronze ne subissent pas d'altération, et, même à haute température, l'aluminium, le zinc et le cuivre purs ont une excellente tenue vis-à-vis du trichloréthylène.

En ce qui concerne le stockage, il arrive parfois que la présence d'air humide, de lumière, d'impuretés, donne au Tri, après quelques mois, une légère acidité. Certaines fabriques le stabilisent par des traces de carbures élevés ou de bases organiques.

D. *Emplois.* — 1^o En industrie chimique, une consommation fort importante provient de son emploi pour la préparation de l'acide monochloracétique, point de départ de la synthèse de l'indigotine, par le procédé Meister-Lucius et Bruning ; de plus, il est utilisé pour la purification d'explosifs, tels que le trinitrotoluol, et d'autres composés nitrés ;

2^o Le trichloréthylène joue, dans l'industrie des huiles, des graisses, des principes végétaux, un rôle considérable. Il sert pour leur extraction et leur récu-

pération ; c'est ainsi qu'il permet l'extraction de la caféine (cafés décaféinés) ;

3° Le trichloréthylène est devenu un solvant d'usage courant pour le nettoyage à sec (il est à la base de spécialités destinées au détachage domestique) et son emploi est fréquent dans les vernis ;

4° Ajouté aux savons, il leur confère une augmentation du pouvoir détersif ;

5° Au même titre, il est utilisé pour le nettoyage et la régénération des chiffons gras, le dégraissage des cuirs, des peaux, et surtout des pièces métalliques ;

6° De plus, le trichloréthylène se mélange très aisément au chlorure de soufre ; pour la vulcanisation, l'industrie utilise une solution contenant 95 % de trichloréthylène et 5 % de chlorure de soufre.

Comme on le voit, les applications du trichloréthylène s'adressent à tous les domaines, et c'est en raison de ces multiples usages, que la toxicité de ce dérivé halogéné est à craindre.

E. *Action toxique.* — Il s'agit en effet d'un produit toxique : cette propriété a d'ailleurs été étudiée par Lehmann (1), qui l'a comparée avec celle des divers autres dérivés chlorés des carbures d'hydrogène. En outre, le pouvoir toxique du trichloréthylène a été mis en évidence par Carrieu (2), par des expérimentations sur animaux et à la suite d'accidents observés dans l'industrie. Ceux-ci se produisent dans les divers pays avec une relative fréquence, surtout parmi des

ouvriers employés dans les usines de fabrication de trichloréthylène ; mais on en a également relevé chez des travailleurs utilisant ce produit, pour le dégraisage de la laine, le nettoyage d'objets métalliques et au cours de l'extraction de l'huile de pépins de raisin. Cinq cas ont été signalés en France en 1926. Alice Hamilton (3), passant en revue les cas d'empoisonnements industriels provoqués par ce dérivé halogéné, en mentionna 284, dont 26 morts. On peut y joindre quelques cas d'intoxications thérapeutiques, par l'emploi de ce produit pour ses propriétés antinévralgiques (4) (5).

F. *Symptômes d'intoxication*. — L'intoxication peut affecter des allures suraiguës, aiguës, légères ou chroniques (6).

- a) Dans l'intoxication suraiguë, le malade tombe comme une masse.
- b) Dans l'intoxication aiguë, il a le temps de se rendre compte de la succession des phénomènes : perception de « goût sucré » qui monte à la gorge (Carrieu), picotement des yeux, bourdonnements d'oreilles, émoussement des perceptions extérieures, surtout de l'audition, engourdissement progressif avec impossibilité absolue de tout mouvement, bien que l'intelligence soit conservée.

Cette impression, loin d'être pénible, s'accompagne d'un état d'euphorie, et est dominée par la sensation

agréable d'un sommeil irrésistible. Puis survient la perte de connaissance, avec chute dans un état de collapsus voisin du coma. Soustrait à l'influence du toxique, le sujet est dans un état de sommeil invincible qui dure plus ou moins longtemps. Par des frictions énergiques, aidées parfois de la respiration artificielle, on arrive à le réveiller. A ce moment, le malade présente de la cyanose du visage, il garde les yeux clos, il a les pupilles punctiformes ; dans les cas les moins graves, les yeux sont ouverts avec pupilles régulières. Il éprouve toujours une difficulté d'élocution et parfois les mâchoires sont contractées ; il en est de même pour les membres qui sont animés de mouvements convulsifs.

La respiration est pénible, accélérée, bruyante, stertoreuse. Le pouls est petit avec tendance au collapsus.

Les symptômes digestifs se traduisent par des vomissements bilieux, de la soif.

La peau, les muqueuses touchées par le produit ou ses vapeurs présentent des signes d'inflammation allant jusqu'à l'apparition de phlyctènes (7) plus ou moins étendues, remplies d'un liquide citrin.

c) Dans le cas d'intoxication légère, on note seulement de la perte de connaissance, puis au réveil, de la tendance au sommeil, des frissons, des picotements, de la rougeur de la peau.

d) L'intoxication chronique est relativement

moins courante. Toutefois, Koelsch a remarqué que les ouvriers qui utilisent le trichloréthylène pour le dégraissage des objets métalliques sont atteints d'insensibilité persistante, avec perte des réflexes, abolition du goût et de l'odorat. Koelsch rapporte même, que dans un cas, cette anesthésie prolongée s'est accompagnée de chute de dents.

Les dangers d'intoxication ne sont donc que trop réels ; c'est à cause de cette toxicité que les bâtiments de la Marine se sont vu interdire l'emploi du trichloréthylène pour nettoyer les circuits d'huile de graissage. Là, en effet, sont encore accrus les dangers d'utilisation du fluide en cause : température élevée des fonds du navire, susceptible d'amplifier l'émission de vapeurs de trichloréthylène, et compartimentage, facilitant grandement la concentration en produit nocif des atmosphères plus ou moins confinées.

G. *Doses toxiques.* — Carrieu (2), dans ses recherches expérimentales sur les animaux, a relevé qu'une teneur de 146 mg., par litre d'air, est, pour un cobaye de 600 g., anesthésique en 5 minutes, et mortelle entre 11 et 31 minutes, par anesthésie massive et paralysie respiratoire. Une dose de 58 mg. par litre, entraîne l'anesthésie en 7 à 9 minutes, mais ne provoque pas en 1 heure la mort d'un cobaye de poids moyen.

La Pharmacopée française classe le trichloréthylène dans le groupe des produits « Dangereux ».

H. *Prophylaxie de l'intoxication industrielle par le trichloréthylène.* — On ne peut songer à interdire l'emploi du trichloréthylène ; mais il est indispensable d'exiger quelques mesures d'hygiène : bonne ventilation des usines, des ateliers, où est fabriqué ou employé le trichloréthylène, ventilation assurée par aspiration à la partie inférieure.

Des mesures de protection individuelle sont à recommander : port de vêtements de travail, de masques spéciaux.

Des instructions aux ouvriers (affiches, tracts) doivent être données sur la nature des dangers encourus, les moyens de prévention et de premier secours. Ceux-ci doivent être organisés de manière à pouvoir effectuer le transport de l'intoxiqué à l'air libre, le déshabiller et le réchauffer le plus rapidement possible.

J. *Législation.* — La France a édicté la déclaration obligatoire des intoxications dues au trichloréthylène et la réparation des dommages causés aux ouvriers, comme cela a lieu en Suisse et dans divers pays.

II. — TECHNIQUES DE DOSAGE DU TRICHLORÉTHYLÈNE

La recherche et la localisation du trichloréthylène dans les tissus d'animaux intoxiqués nécessitaient une technique de dosage applicable en toxicologie ; différentes méthodes, soit chimiques, soit colorimétriques, ont été proposées :

1^o De nombreux auteurs (8) ont préconisé l'emploi de la potasse alcoolique pour saponifier l'alcoyl-halogène, et finalement doser le chlorure formé :

Nous avons pratiqué, par cette méthode, plusieurs séries de dosages sur du trichloréthylène pur, pesé en ampoules. Voici, par exemple quelques résultats obtenus.

TABLEAU I

Prise d'essai de trichloréthylène pur	Poids de trichloréthylène trouvé	Erreurs
g.	g.	%
0,1651	0,1215	— 26,4
0,1017	0,0714	— 29,8
0,0956	0,0623	— 34,8
0,119	0,0621	— 47,7

Il ressort de ces résultats que la saponification a été incomplète, et nous avons abandonné la méthode.

2^o *Méthode colorimétrique.* — Le trichloréthylène fournit un certain nombre de réactions colorées qui permettent de le caractériser. L'une d'elles, bien connue, consiste à chauffer au B.-M. vers 70°, 2 cm³ de solution aqueuse de trichloréthylène avec 1 cm³ de pyridine et 2 cm³ de soude au 1/2, il se forme une coloration rouge violacée (9). Mais cette réaction est commune à tous les carbures d'hydrogène chlorés, à 3 atomes de chlore.

C'est sur cette réaction qu'est basé le dosage indiqué par Barrett ; l'auteur a effectué ses déterminations sur l'air (10).

3^o Nos recherches ont été poursuivies en appliquant

une méthode déjà mentionnée par Berthelot, utilisée par Lallemant, Perrin et Duroy et par Ogier pour la recherche du chloroforme. Kohn Abrest (11) l'a perfectionnée et généralisée (12).

a) Principe de la méthode.

Les vapeurs de solvants sont entraînées par un courant d'air humide, dans un tube de quartz chauffé au rouge. Par pyrolyse, le dérivé halogéné donne l'hydracide correspondant, et celui-ci est isolé sous forme de sel d'argent. La réaction théorique pour le trichloréthylène étant la suivante :



En réalité la réaction ne se fait pas aussi simplement. Toutefois Mafi (13) qui a étudié les produits formés au cours de la pyrolyse à 950°, admet cette formule de décomposition pour le trichloréthylène, sans formation notable d'autres produits, tant que la quantité de ce dérivé halogéné ne dépasse pas 12 mg. par litre d'air, et conclut que la formation de chlore libre n'atteint que 4 % du chlore total jusqu'à concurrence de 100 mg. de trichloréthylène pyrolysé. Dans aucun cas, il n'a décelé la présence de phosgène, ou de chlorure de silicium, dans l'hypothèse d'une attaque du tube de quartz par le chlore à haute température.

**b) Description de l'appareil
et technique suivie.**

Nous avons utilisé l'appareil de Kohn-Abrest tel qu'il est décrit dans les leçons de Toxicologie de M. Fabre (14).

Durant l'opération, l'air, prélevé à l'extérieur du laboratoire, traverse successivement :

- un flacon contenant du charbon actif;
- un second flacon renfermant des billes de verre imprégnées de Nitrate d'argent nitrique;
- un ballon en pyrex de 300 cm³ chauffé au B.-M. bouillant, et pourvu d'un bouchage émeri à deux tubulures permettant le barbotage du courant d'air dans la pulpe d'organes;
- un barboteur à nitrate d'argent qui fait suite au ballon et plonge comme lui dans le bain-marie;
- un tube de quartz de faible diamètre (4 mm.) chauffé au four électrique (1.000°). Ce tube est replié deux fois en boucle très allongée pour augmenter le temps de passage;
- un barboteur à nitrate d'argent (où se fait la précipitation) relié directement au précédent tube de quartz, et assez près du four élec-

trique pour éviter des pertes d'acide chlorhydrique par condensation ;

— un régulateur de vide, relié à la trompe à eau, qui termine l'appareillage.

Les organes sont pulpés, en prenant soin, pendant cette manipulation, de refroidir dans la glace tissus et appareils, pour éviter toute perte d'alcoylhalogène. La bouillie viscérale est introduite dans le ballon, avec de l'eau acidulée par de l'acide tartrique. Le trichloréthylène, entraîné par l'air chargé de vapeur d'eau, passe dans le tube de quartz, se décompose en donnant de l'acide chlorhydrique, qui, dans le barboteur, produit du chlorure d'argent. Après 5 heures de marche, le précipité est recueilli dans un creuset à fond poreux taré, lavé avec une petite quantité d'eau distillée, jusqu'à disparition du nitrate. Le précipité est séché à l'étuve à 110° , pendant 1 heure 30 min.

Nous avons, au préalable, vérifié que la méthode était applicable au dérivé halogéné étudié. Pour nous placer dans les conditions voisines de celles des analyses à effectuer, nous avons introduit dans l'appareil des quantités de solvant pur ($E = 88^{\circ}$) pesé en ampoules scellées, avec des viscères (matière cérébrale) ou des corps gras. Nous avons pesé à la microbalance l'halogénure d'argent formé et obtenu les résultats suivants (tableau II) :

TABLEAU II

Trichloréthylène en expérience	Trichloréthylène trouvé	Erreurs
g.	g.	%
0,00227	0,00213	— 6,1
0,00435	0,00376	— 13,5
0,00224	0,00181	— 19,2
0,00133	0,00109	— 18
0,00283	0,00282	— 0,35
0,05222	0,04951	— 5,1
0,0352	0,0353	+ 0,28
0,0134	0,01405	+ 4,8

Auparavant, pour éliminer l'hypothèse d'entraînement de chlore volatil des tissus, nous avons effectué une série d'expériences sur des viscères de chien récemment sacrifié. Nous n'avons pas obtenu, dans les barbotteurs, de louche appréciable et ces résultats ont été confirmés depuis par E. Kahane (15), qui, non seulement a eu recours à la même technique, mais a prolongé ses opérations jusqu'à dessiccation complète des organes broyés.

III. — EXPÉRIMENTATION SUR L'ANIMAL

Nous avons opéré sur le Chien ou le Lapin, de préférence sur le Chien en raison du poids des organes. Les animaux ont été soumis, au moyen d'un masque, à des inhalations répétées de trichloréthylène, puis sacrifiés après une dernière inhalation massive.

D'une façon générale, les organes, prélevés dès la mort de l'animal, ont été placés dans des flacons de verre tarés, bouchant hermétiquement, de capacité

strictement nécessaire et préalablement refroidis. Ils ont été mis immédiatement en glacière et les dosages ont été effectués aussitôt que possible.

Nous avons déterminé la teneur en trichloréthylène, non seulement des principaux viscères, mais aussi de certains organes, de volume restreint, dont l'importance physiologique est primordiale : les glandes à sécrétion interne.

a) **Expérimentation sur le Chien.**

Chien n° 1. — Chien mâle de 7 kg., anesthésié 3 jours successifs durant cinq minutes ; le quatrième jour l'animal a respiré le toxique durant 15 minutes ; petit à petit, il s'est mis en opisthotonos et la mort a suivi rapidement.

Chien n° 2. — Chien mâle de 2 à 3 ans pesant 10 kg. 500, soumis à une intoxication massive ; au bout de deux minutes d'inhalation, l'animal est profondément endormi, après un stade très court d'agitation ; l'anesthésie dure 15 minutes et le chien succombe ; l'autopsie a montré uniquement de l'œdème du poumon.

Chien n° 3. — Chien mâle d'environ 4 ans, pesant 10 kg. 400. Anesthésié 7 jours successifs, durant cinq minutes, et, le 8^e jour, la mort survient après 35 minutes d'anesthésie.

Les résultats obtenus, pour ces trois chiens, sont réunis dans le tableau suivant : tableau III.

TABLEAU III

	CHIEN 1					CHIEN 2					CHIEN 3										
	Poids 7 kg — 3 anesthésies de 5 minutes + quatrième : 15 minutes.					Poids 10 kg 500 — Intoxication massive 15 minutes.					Poids 10 kg 400 — 7 anesthésies de 5 minutes + huitième : 35 minutes.										
Trichloréthylène	Poids de l'organe prélevé g.	Prise d'essais g.	Chlorure d'argent pesé mg.	Trichloréthylène dans la prise d'essais mg.	Trichloréthylène 100 gr. d'organes frais mg.	Poids de l'organe prélevé g.	Prise d'essais g.	Chlorure d'argent pesé mg.	Trichloréthylène dans la prise d'essais mg.	Trichloréthylène 100 gr. d'organes frais mg.	Poids de l'organe prélevé g.	Prise d'essais g.	Chlorure d'argent pesé mg.	Trichloréthylène dans la prise d'essais mg.	Trichloréthylène 100 gr. d'organes frais mg.	Poids de l'organe prélevé g.	Prise d'essais g.	Chlorure d'argent pesé mg.	Trichloréthylène dans la prise d'essais mg.	Trichloréthylène 100 gr. d'organes frais mg.	
Cerveau.....	62	52,3	26,6	8,1	15,4	70	26,7	52,2	15,9	59,5	425	33,5	24,12	7,36	21,9	93	19,42	19,42	6,6	2	2
Foie.....	347	26,4	22,3	6,8	25,7	366	31	30,3	9,24	29,8	0,995	0,995	38,18	11,6	22,3	11,8	0,995	2,6	0,79	0,79	
Reins.....	45,6	28,6	10,6	3,2	11,3	61	30,6	15,4	4,7	15,3	53	52,11	13,86	4,23	18,4	4,2	0,647	1,57	0,48	0,48	
Pancréas.....	20,45	20,45	21,9	6,7	32,7	27,05	27,05	21,98	6,7	24,8	23	23	13,86	4,23	30,2		10,4	3,9	1,19	1,19	
Sang.....								13,52	4,1	29,2		12 cm ³	11,9	3,63	28		16 cm ³	14,7	4,48	13,6	
								15 cm ³	4,3	28,6											
Bile.....		9 cm ³	4,7	1,4	16		4 cm ³	1,12	0,34	8,5											
Rate.....	25,7	25,7	12,4	3,8	14,7			22,09	6,7	71	19,42	19,42	6,6	2	10,3	2	19,42	6,6	2	10,3	
Surrénales.....	3,20	3,20	11,6	3,5	109	0,947	0,947	1,2	0,366	33,2	0,995	0,995	2,6	0,79	79,4	0,995	0,995	2,6	0,79	79,4	
Thyroïdes.....	0,762	0,762	0,67	0,20	26,2	1,10	1,10	1,2	0,366	33,2	0,647	0,647	1,57	0,48	74	0,647	0,647	1,57	0,48	74	
Testicules.....	17	7,66	2,1	0,64	8,2	17	17	1,17	0,357	2,1	20	10,4	3,9	1,19	11,4	20	10,4	3,9	1,19	11,4	
Moelle osseuse..							1,868	0,5	0,15	8,1		0,941	0,941	0,128	13,6		0,941	0,941	0,128	13,6	

Pour ces trois animaux nous avons comparé dans le tableau IV, les pourcentages de trichloréthylène, dans les différents organes :

TABLEAU IV

Trichloréthylène : mg. pour 100 g. d'organes frais			
Organes	Chien n° 1	Chien n° 2	Chien n° 3
Cerveau.....	15,4	59,5	
Foie.....	25,7	29,8	21,9
Reins.....	11,3	15,3	22,3
Pancréas.....	32,7	24,8	18,4
Sang.....		29,2	30,2
		28,6	28
Bile.....	16 cm ³	8,5	
Rate.....	14,7		10,3
Surrénales.....	109	71	79,4
Thyroides.....	26,2	33,2	74
Testicules.....	8,2	2,1	11,4
Moelle osseuse.....		8,1	13,6

Nous avons poursuivi notre expérimentation sur le Lapin en vue d'une étude histologique, et, pour nous rapprocher des conditions habituelles d'intoxications industrielles, nous l'avons soumis à des anesthésies prolongées, dans une cage respiratoire, alimentée en atmosphère toxique.

Pour cela, nous avons fait barbotter dans le solvant, le courant d'air envoyé dans la cage. La concentration en vapeurs de trichloréthylène est calculée en divisant le poids du liquide évaporé par le nombre de litres d'air ayant traversé l'appareil. La cage qui nous a servi, et dont la capacité est de 160 litres, a été décrite par Laurian (16).

b) Expérimentation sur le Lapin.

Lapin mâle, pesant 2 kg. 150, anesthésié 9 jours successifs.

TABLEAU V

	Concentration de l'air en Trichloréthylène. mg. par litre d'air	Temps d'inhalation dans la cage. minutes
4 premiers jours...	50	30
5 ^e et 6 ^e jours.....	58	35
7 ^e et 8 ^e jours.....	93	25
9 ^e jour.....	130	50

Les 6 premiers jours, l'animal, introduit dans la cage, agite la tête, se frotte le museau avec les pattes, puis s'endort ; sa respiration est régulière.

Le 7^e jour, durant l'anesthésie, l'animal pousse des cris, la respiration devient pénible et rapide ; au sortir de la cage, l'abolition du réflexe cornéen persiste, et le lapin ne se rétablit qu'au bout de 30 minutes. Le dernier jour, il présente rapidement une paralysie du train postérieur, tombe sur le côté, est pris de convulsions, puis succombe avec des symptômes d'asphyxie.

Poids, après la mort : 2 kg. 200. L'autopsie a montré :

- 1^o Une congestion de tous les organes ;
- 2^o Un œdème considérable du poumon ; macroscopiquement les autres organes paraissaient normaux.

Nous avons fait des prélèvements pour examen histologique : le foie, la rate, la moelle osseuse ont été fixés dans du liquide de Tupa ; le rein, dans du liquide de Van Guchten ; les autres organes, cerveau, surrénales, thyroïdes, poumons, testicules, ont été fixés dans de l'alcool formolé.

En raison des circonstances, l'examen des coupes histologiques n'a pu être terminé ; les résultats seront communiqués ultérieurement.

Nous n'avons pu faire les examens chimiques que dans les gros organes seulement, les petits organes étant réservés à l'examen histologique.

TABLEAU VI

Organes	Poids de l'organe frais	Poids du prélèvement	ClAg pesé	Trichloréthylène dans le prélèvement	Trichloréthylène pour 100 gr. de l'organe
	g.	g.	mg.	mg.	mg.
Cerveau	8,20	6	11,05	3,37	56,2
Foie	135	45,40	60,59	18,5	40,7
Reins	7,90	7,70	12,94	3,95	51,3
Sang		15 cm ³	7,92	2,4	16,1
Moelle osseuse..		1,80	14,1	4,30	23,9

IV. — CONCLUSIONS

Les dosages effectués sur des organes d'animaux soumis à des inhalations répétées ou prolongées de trichloréthylène, montrent une accumulation du pro-

duit dans les organes riches en lipoïdes tels que le cerveau et le foie.

Nous avons également remarqué le pourcentage important en trichloréthylène de certains organes à sécrétion interne : surrénales, thyroïdes.

CHAPITRE II

Tétrachlorure d'acétylène ou tétrachloréthane.

Parmi les dérivés chlorés de l'acétylène, le tétrachloréthane est, à côté du trichloréthylène, le composé le plus important, car il sert de point de départ à la fabrication de tous les autres.

I. — GÉNÉRALITÉS

A. Propriétés. — Le tétrachloréthane $\text{Cl}^2\text{HC} - \text{CHCl}^2$, de poids moléculaire 167,8, est un liquide neutre, lourd, sa densité à 15° est de 1,602 ; il est soluble dans les solvants organiques usuels, peu hygroscopique, sa solubilité dans l'eau à 15° est inférieure à 0,2 %. Son point d'ébullition, à 760 mm, est de 147°, son point de fusion — 36°. Son odeur rappelle celle du chloroforme, et, à la dose de 1 mg. par litre, il communique déjà à l'air une odeur caractéristique.

Le tétrachloréthane est ininflammable, il distille sans décomposition, il est facilement entraînable par

la vapeur d'eau. Son pouvoir solvant est considérable.

Il est stable en présence des acides, même à chaud. Par contre il est très sensible à l'action des alcalis et donne alors naissance au trichloréthylène ; une action plus poussée encore, conduit à l'acide glycolique (17).

B. *Préparation, conservation.* — L'acétylène est la matière première pour l'obtention du tétrachloréthane et sa chloruration se fait en présence de catalyseurs.

Le tétrachloréthane, moins stable que le trichloréthylène, a tendance à s'acidifier pendant le stockage, et, dans ce cas, il y a lieu de le laver à l'eau carbonatée. Certains fabricants assurent sa conservation par des fragments de chaux vive, ou le stabilisent par addition de substances organiques en faibles proportions, l'essence de térébenthine par exemple.

C. *Emplois.* — Les applications industrielles de ce produit sont multiples :

1^o Matière première unique pour l'obtention du trichloréthylène, le tétrachloréthane a été également à la base de la préparation du glyoxal.

2^o L'industrie du soufre l'utilise pour l'extraction de ce dernier, soit de sa gangue, soit des masses d'épuration du gaz d'éclairage. Il dissout assez bien le caoutchouc et en serait le meilleur agent de gonflement (18). Excellent solvant des graisses, il sert au dessuintage des laines, au dégraissage des fibres.

textiles. Il dissout les résines, la sandaraque, à froid, et les huiles végétales.

3° Son emploi est extrêmement étendu dans l'industrie des esters cellulosiques. Le mélange de 10 parties de tétrachloréthane et de 2 parties d'alcool éthylique dissout une partie d'acétate de cellulose en donnant un excellent verni pour laque (19), utilisé en particulier pour l'imperméabilisation des toiles d'avion. L'industrie des films, des soies artificielles, l'emploie aussi couramment, et celle des perles artificielles a recours au tétrachloréthane pour effectuer le nacrage et l'irisation (20).

D. Action toxique. — Le tétrachloréthane est le composé le plus toxique du groupe (21-22-23). Sa toxicité, selon Lehmann (1), par rapport à celle du tétrachlorure de carbone, prise comme base, est de 11,8.

La volatilité du tétrachloréthane étant relativement faible (24), les dangers de sa manipulation sont un peu moins graves qu'on pourrait le craindre. Toutefois, son évaporation est suffisamment active pour rendre les atmosphères dangereuses (25).

D'ailleurs, le tétrachloréthane, introduit dans le commerce en 1907, produisit, dès 1913, une dizaine d'intoxications graves en Prusse. Mais c'est surtout en 1914 que des médecins anglais dénoncèrent son danger.

En France, pendant la période 1914-1918, on a signalé une douzaine de cas mortels dans l'industrie des avions et des masques. Son emploi, pour la fabri-

cation des perles artificielles, a fait naître la maladie que N. Fiessinger a nommé « Ictère des perlières ».

E. *Symptômes d'intoxication.* — Le tétrachloréthane est un narcotique agissant d'une façon durable, mais plus lentement que le chloroforme. Les névralgies et l'irritation des muqueuses sont les premiers symptômes de l'intoxication consécutive à un court séjour en atmosphères de tétrachloréthane. L'inappétence et la fatigue les accompagnent souvent. Si l'action du produit se prolonge, le patient souffre alors de troubles gastriques, de vomissements ; puis, à la longue, le foie est atteint ; le diagnostic s'aggrave et conduit à l'ictère, à l'atrophie jaune aiguë et la mort survient.

Dans le cas d'intoxication massive les symptômes nerveux dominant, se traduisant par des tremblements des membres et des convulsions rapides.

Comme pour le trichloréthylène, il faut donc prendre des dispositions susceptibles de protéger les ouvriers de l'atteinte du tétrachloréthane. Ce résultat peut être obtenu par une ventilation appropriée des ateliers, en tenant compte de la densité élevée des vapeurs (26).

II. — TECHNIQUE DE DOSAGE.

Nous avons vérifié que la méthode de Kohn-Abrest, utilisée plus haut (p. 18) pour le trichloréthylène, était applicable au tétrachloréthane. Pour cela, nous avons introduit dans l'appareil, des quantités de sol-

vant pur ($E = 147^{\circ}$) pesé en ampoules scellées, avec des viscères (matière cérébrale) et un corps gras. Nous avons pesé l'halogénure formé et obtenu les résultats suivants :

TABLEAU VII

Tétrachloréthane en expérience g.	Tétrachloréthane trouvé. g.	Erreur pour 100
0,00568	0,00554	— 2,47
0,00450	0,00423	— 6
0,00234	0,00251	+ 7,26
0,00198	0,00210	+ 6,06
0,00192	0,00193	+ 0,52

Les résultats nous ont paru satisfaisants et nous avons entrepris l'expérimentation sur l'animal.

III. — EXPÉRIMENTATION SUR L'ANIMAL

Nos expériences ont porté sur le Chien, et nous avons prélevé les organes avec les précautions déjà indiquées pour le Trichloréthylène.

Chien n° 1.

Chien mâle de 7 kg., âgé de 5 à 6 ans, soumis à 7 anesthésies de 5 minutes. La huitième et dernière dura 45 minutes.

TABLEAU VIII

Organes prélevés	Poids total de l'organe frais	Poids du prélè- vement	Tétrachlor- éthane dans le prélè- vement	Tétrachlor- éthane pour 100 g. mat. fraic.	Tétrachlor- éthane dans l'organe entier frais
	g.	g.	mg.	mg.	mg.
Moelle os- seuse.....		0,687	1,27	184	
Sang.....		55 cm ³	24,78	45,06	
		30 cm ³	13,27	44,23	
Cerveau....	50	26,7	4,11	15,4	7,56
		23,3	3,45	14,5	
Foie.....	338	74	21,92	29,62	102,7
		76	23,10	30,40	
Pancréas...	12,55	12,55	2,40	19,09	2,4
Reins.....	32,37	32,37	5,49	16,97	5,49
Rate.....	10,60	10,60	1,09	10,37	1,09
Poumons...	74	31,9	23,10	72,4	53,5
Testicules...	18,45	16,50	1,33	8,1	1,5
Muscles....		45,5	3,97	8,74	
Urines....		13 cm ³	0,76	5,84	
Graisse abd.		19,30	9,54	49,42	
Graisse sous- cutanée...		8,8	6,3	72,1	

Nous nous sommes demandé si la fixation du tétrachloréthane persistait longtemps après l'anesthésie. Pour nous en rendre compte, nous avons anesthésié des chiens et prélevé du sang à la saphène, à intervalles déterminés, nous avons constaté que l'élimination était assez peu rapide.

Chien n° 2.

Chien anesthésié en 10 minutes.

TABLEAU IX

	Mg. de Tétrachloréthane pour 100 cm ³ de sang
Durant l'anesthésie	10
1 heure 50 minutes après	7,3
3 — 30 minutes après	7,1

Chien n° 3.

Chien anesthésié en 13 minutes.

TABLEAU X

	Mg. de Tétrachloréthane pour 100 cm ³ de sang
Durant l'anesthésie	12,7
3 heures 45 minutes après	9,9
8 — après	4,9
27 — 15 minutes après	0,8

Chien n° 4.

Chien mâle de 8 kg. 500, âgé de 2 ans environ, soumis à 10 anesthésies de 5 minutes, la dernière durant 40 minutes.

Dès les premières anesthésies, l'animal avait perdu son appétit et, dans les derniers jours, ne s'alimentait plus. Très amaigri, l'animal restait allongé continuellement et offrait une certaine résistance quand on voulait le faire marcher. Une toux persistante, des sécrétions nasales abondantes, indiquaient des lésions sérieuses.

A l'autopsie, nous avons noté de l'œdème du poumon; les organes ont été prélevés et mis aussitôt à la glacière.

Les résultats sont consignés dans le tableau XI.

TABLEAU XI

Organes prélevés	Poids total de l'organe frais	Poids du prélè- vement	Tétrachlor- éthane dans le prélè- vement	Tétrachlor- éthane pour 100 g. mat. frais.	Tétrachlor- éthane dans l'organe entier frais
	g.	g.	mg.	mg.	mg.
Moelle os- seuse		0,60	0,518	85,92	
Surrénales ..	1,158	1,158	0,814	70,34	0,814
Thyroides ..	0,818	0,818	0,408	49,92	0,408
Sang.....		30 cm ³	3,2	10,66	
		24 cm ³	2,65	11,04	
Cerveau.....	62	24,8	3,9	15,91	11,1
		35,2	6,8	19,4	
Foie	275	56,35	40,15	71,02	238
		51,6	43,3	83,8	
Pancréas ...	10,26	10,26	1,27	12,37	1,27
Reins.....	46,22	23,62	3,102	13,13	6,03
		22,60	2,929	12,97	
Rate.....	13,25	13,25	0,80	6,07	0,80
Poumons ...	83	20,70	12,85	62,02	51,5
Testicules...	17,60	17,42	12,70	72,8	12,8
Muscles		47,23	2,60	5,51	
Urines		30 cm ³	2,55	8,5	
Graisse abd.		11,89	10,83	91	
Cœur.....	45	22,7	3,97	17,5	7,46
		21,5	3,36	15,6	

Chien n° 5.

Chien pesant 9 kg. 400, soumis à une intoxication aiguë par anesthésie de 30 minutes environ, le sommeil se prolonge 3 heures 30 minutes avec respiration régulière, mais très ralentie et pouls petit ; il est hypoglycémique (glycémie : 0 g. 45). A ce moment, nous avons fait une injection intraveineuse de 4 cm³ de solucamphre ; 3 heures après, l'animal se réveille, mais reste fortement abattu, il est animé de tremblements continus. Trois quarts d'heure après, l'animal est soumis à une inhalation massive de tétrachlor-

éthane ; il se débat fortement quelques secondes et meurt en 15 minutes environ.

L'intoxication aiguë n'a pas montré à l'autopsie de lésions apparentes.

TABLEAU XII

Organes prélevés	Poids total de l'organe	Poids du préle- vement	Tétrachlor- éthane dans le préle- vement	Tétrachlor- éthane mg. p. 100 g. de mat. fraic
	g.	g.	mg.	mg.
Surrénales.....	1,87	1,87	1,12	60,3
Thyroïdes.....	0,945	0,945	0,72	76
Sang.....		60 cm ³	3,87	6,46
Cerveau.....	61	34,18	1,04	3,04
Reins.....	39,90	19,40	2,5	12,85
		20,50	2,3	11,5
Testicules.....	11,70	5,84	0,76	13,1
		5,79	0,47	8
Muscles.....		44,3	7,06	15,9
Urines.....		17 cm ³	0,30	1,8

Chien n° 6.

Chien mâle pesant 11 kg., soumis pendant 7 jours à 1 anesthésie de 5 minutes. Comme chez les précédents animaux, il y a toujours eu une phase d'agitation précédant le sommeil et le réveil est accompagné de tremblements du train postérieur ; l'animal titube quand il se met sur ses pattes. Une dernière anesthésie a été prolongée 50 minutes et la mort a suivi.

Le dosage de tétrachloréthane dans les organes a donné les résultats qui sont résumés dans le tableau XIII.

TABLEAU XIII

Organes prélevés	Poids total de l'organe frais	Poids du prélè- vement	Tétrachlor- éthane dans le prélè- vement	Tétrachlor- éthane mg. p. 100 g. de mat. fraîche.
	g.	g.	mg.	mg.
Moelle osseuse		1,137	1,17	102
Surrénales	1,579	1,579	1,06	67,1
Thyroïdes	3,492	3,492	1,59	45,6
Sang.		50 cm ³	9,88	19,76
Pancréas	50,60	25,73	5	19,4
Poumons	52,70	29,60	5,18	17,5
Testicules	15,5	15,49	0,85	5,52

Chien n° 7.

Chien mâle pesant 6 kg. 100, âgé de 3 à 4 ans. In-
toxication par inhalation massive de tétrachloréthane ;
la mort est survenue en 1 heure 10 min.

TABLEAU XIV

Organes prélevés	Poids total de l'organe frais	Poids du pré- lèvement	Chlorure d'argent pesé	Tétrachlor- éthane dans le pré- lèvement	Tétrachlor- éthane pour 100 g. mat. fraîche
	g.	g.	mg.	mg.	mg.
Moelle osseuse..		0,141	2,23	0,65	46,1
Surrénales	1,033	1,033	2,58	0,75	73
Thyroïdes	1,21	1,21	0,77	0,22	18,1
Sang.		30 cm ³	11,03	3,27	10,9
		22 cm ³	10,85	3,17	14,4
Cerveau	40,6	40,52	29,32	8,57	21,1
Foie	283	49,24	34,57	10,1	20,5
Reins	21,6	21,6	12,75	3,7	17,1
Rate	12,53	12,53	7,11	2,07	15,7
Poumons	35,90	33,67	8,87	2,6	7,7
	18,25	9,22	4,2	1,25	13,6
Testicules		9	4,72	1,39	15,4
Cœur	54	52,11	39,46	11,52	22,1
Bile		10 cm ³	2,14	0,65	6,5

IV. — CONCLUSION

Ces expériences effectuées avec le *tétrachloréthane* confirment le fait que nous avons déjà signalé pour le *trichloréthylène* : fixation importante du produit inhalé sur les glandes endocrines et les organes riches en lipoïdes : foie, cerveau, graisses, poumons.

Mais il semble que le *tétrachloréthane* se fixe sur la *moelle osseuse* avec une affinité particulière.

CHAPITRE III

A la suite de cette étude, nous avons poursuivi nos recherches par l'expérimentation sur un autre dérivé halogéné de carbure acyclique : Le *bromure de méthyle*, corps utilisé comme extincteur, et ayant déjà provoqué un certain nombre d'accidents.

Bromure de méthyle

I. — GÉNÉRALITÉS

A. *Propriétés.* — Le bromure de méthyle, de formule $\text{CH}_3 \text{Br}$, découvert par Bunsen, est un produit gazeux à la température ordinaire, mais facilement liquéfiable à 0° ; il se présente alors sous la forme d'un liquide incolore, d'odeur éthérée. Sa densité à 0° est de 1,732 (27) ; il bout à $4^\circ 5$.

Légèrement soluble dans l'eau, 6 à 10 g. par litre vers 18° (Kohn-Abrest), il est très soluble dans l'alcool.

B. *Emplois.* — Les utilisations industrielles du bromure de méthyle sont très diverses :

1^o Agent de méthylation courant en chimie organique, il sert dans l'industrie pharmaceutique qui en fait une consommation importante pour la préparation de l'antipyrine (ou phényldiméthylpyrazolone) ;

2^o L'industrie des matières colorantes l'utilise également pour la préparation des colorants organiques méthylés ;

3^o Une nouvelle utilisation du bromure de méthyle intéresse la phytopharmacie et concerne la désinsectisation des stocks de grains et légumes secs ;

4^o Il sert également dans l'industrie frigorifique ;

5^o Mais depuis quelques années le bromure de méthyle, extincteur d'incendie, est devenu d'un usage courant dans le public, en particulier auprès des automobilistes ; on l'utilise dans ce but, soit seul, soit associé au tétrachlorure de carbone.

Ces multiples usages expliquent que les intoxications soient devenues si fréquentes ; l'Hygiène du Travail (27) fait connaître que, jusqu'en 1925, 27 cas d'intoxications par le bromure de méthyle ont été rapportés, dont 8 mortels. Signalés d'abord dans les fabriques d'antipyrine, les accidents dominant, depuis quelques années, parmi les ouvriers travaillant au remplissage des extincteurs.

C. *Action toxique.* — Les expériences de Merzbach (28), de même que celle de Kohn-Abrest, ont montré que ce dérivé halogéné est au moins quatre fois plus toxique que le tétrachlorure de carbone. Un cobaye

séjournant une heure dans une atmosphère de 25 mg. de bromure de méthyle par litre, éprouve de la narcoïse et meurt en 2 h. 30 min., alors qu'il n'éprouve aucun malaise sensible dans une atmosphère de même concentration en tétrachlorure de carbone. Le Chien, restant une heure dans une atmosphère à 35 mg. par litre, meurt 1 h. 20 min. après en être sorti ; il meurt en 1 h. 30 min. dans une atmosphère renfermant 52 mg. de bromure de méthyle par litre.

Un travail, réalisé au Laboratoire d'études médico-physiologiques de l'Aéronautique, par les médecins Beyne et Goett (29), a montré que, chez le Chien, la mort est assez rapide à la dose de 19 mg. de bromure de méthyle par litre d'air ; elle survient en quelques heures au taux de 10 mg. par litre, et les auteurs ont noté des phénomènes d'intoxication avec survie au taux de 6 mg. 2.

La littérature relate de nombreux cas d'intoxications provoqués par le bromure de méthyle ; les premiers remontent à 1893 et furent publiés par Jaquet en 1901 (30). Puis suivirent les observations de Bing (31), de Steiger en 1918 (32). Un nouvel accident en 1917, fut signalé en 1920 par Rohrer (33). Et depuis lors, nombreuses furent les observations concernant le bromure de méthyle ; nous noterons, en particulier, celles de Löffler et Rutimeyer (34), de Jeanneret (35), de Cade et Mazel (36), de Tietze (37), de G. de Morsier et J. Steinmann (38) et plus récemment, en 1937 et en 1939, des communications de MM. Duvoir, René Fabre et Layani (39), (40).

D. *Symptômes d'intoxication.* — Cade et Mazel (36), qui étudièrent en détail les symptômes d'intoxication par le bromure de méthyle, conclurent que toutes les formes de cette intoxication débutaient par des accidents communs : céphalées, vertiges, troubles de la marche et de la vue ; et, à cette phase de début, succédait une phase d'amélioration ou de rémission atteignant jusqu'à 24 heures, après lesquelles les troubles réapparaissaient : c'était la phase dite d'état, suivie, dans les formes légères ou de gravité moyenne, d'une phase de convalescence.

En 1937, MM. Duvoir, René Fabre et Layani, reprenant l'étude complète des intoxications par le bromure de méthyle, ne retrouvèrent pas cette phase de rémission, et virent, au contraire, que les troubles se succèdent sans temps d'arrêt, sans discontinuité, à partir du moment où ils ont commencé. Le début de l'intoxication n'est pas immédiat et il faut noter une période de latence, pouvant aller de quelques heures à 2 jours, pendant laquelle le sujet « médite ses accidents ».

La céphalée, souvent très violente, est le premier symptôme et il est vite suivi de vertiges. Puis succède un état d'ébriété qui se traduit par une démarche titubante, des vomissements abondants. Apparaissent ensuite les troubles visuels, avec paralysie de l'accommodation, les troubles de la parole et le dérobage des jambes, avec chute, sans perte de connaissance. Paralysies ou crises épileptiques sont les manifestations des sphères sensitivo-motrices ; les paralysies

sont totales, souvent brutales, les secousses épileptiformes localisées ou généralisées.

Comme on le voit, nombreux sont les accidents occasionnés par le bromure de méthyle, et graves, les troubles produits parmi certains groupes d'ouvriers. On comprend dès lors pourquoi, la déclaration en France de ces intoxications est obligatoire, au titre de la loi sur les maladies professionnelles, et pourquoi certaines mesures doivent être prises.

E. *Mesures de prophylaxie.* — Les usagers doivent être suffisamment prévenus par des avis, affichés en permanence, et des instructions, du danger que peut présenter pour eux l'inhalation des vapeurs de bromure de méthyle, ou de ses produits de décomposition (ce dernier cas pouvant se produire parmi les automobilistes ou les aviateurs au cours d'incendies).

L'odeur des vapeurs émises étant une sorte de signal d'alarme, indiquant une fuite de réservoirs, on a déjà préconisé l'addition, au bromure de méthyle, d'une substance chimique à odeur forte (du groupe des mercaptans, par exemple) qui signalerait sa présence plus rapidement.

Les locaux des usines doivent être largement ventilés, et cette ventilation doit assurer l'évacuation des vapeurs lourdes par le bas.

Dans l'industrie des extincteurs, le stockage de ces appareils doit se faire en magasins situés en rez-de-chaussée, pour éviter que les vapeurs éventuelles

n'ailent envahir un autre local situé à un étage inférieur.

De plus, on conseille la fabrication et l'emploi d'extincteurs complètement clos, ne s'ouvrant que par perforation. Pour ceux-ci, les garanties de sécurité semblent plus grandes que pour ceux qui sont commandés par un poinneau.

II. — TECHNIQUE DE DOSAGE

Avant de commencer nos expériences sur l'animal, et de rechercher la localisation du toxique dans les différents organes, nous avons vérifié que la pyrolyse, suivant la méthode utilisée précédemment pour les dérivés chlorés, convenait également pour les dérivés bromés. L'halogénure précipité a été dosé colorimétriquement, comme il est indiqué plus loin. Nous avons écarté le dosage pondéral pour éviter les causes d'erreur par excès, en pesant un bromure d'argent qui pourrait être souillé de chlorure d'argent.

Nous avons procédé, au préalable, à des essais à blanc sur de la matière cérébrale en milieu acide tartrique. Nous n'avons pas obtenu, dans les barboteurs, de traces de sel d'argent.

Nos premiers dosages ont porté sur des doses assez importantes (plusieurs centigrammes) de bromure de méthyle pur, pesé en ampoules scellées, et introduit dans l'appareil avec des viscères (matière cérébrale).

TABLEAU XV

Bromure de Méthyle pur pesé	Brome dosé	Bromure de Méthyle correspondant	Erreur
mg	mg	mg	%
49,89	37,2	44,2	— 11,2
27,14	21	24,9	— 8,2
14,35	11,2	13,3	— 7,3
9,04	6,8	8,08	— 10,6

Ces dosages ont été complétés par une série d'essais effectués sur de plus petites doses. Pour cela nous avons utilisé une solution alcoolique titrée de Bromure de Méthyle : 1 cm³ de cette solution renfermait 15 mg. de Bromure de Méthyle.

Après entraînement, pyrolyse, et dosage colorimétrique du Brome, nous avons obtenu les résultats suivants.

TABLEAU XV bis

Bromure de Méthyle en expérience	Bromure de Méthyle dosé	Erreur
mg	mg	%
3	2,4	— 20
3	2,8	— 6,6
3	2,8	— 6,6

Marche suivie pour le dosage colorimétrique du Brome.

Nous avons utilisé la méthode de M. A. Damiens (42)
et procédé :

1^o A l'isolement du bromure d'argent précipité ;

2^o A sa réduction par le zinc et l'acide sulfurique purs ;

3^o Au dosage colorimétrique du brome, basé sur le fait suivant, étudié par Denigès (42) : le réactif de Schiff, ou fuschine bisulfitée, fournit avec le brome libre, un dérivé bromé de grande intensité colorante. Par la suite, Denigès et Chelle (43) ont montré que la fuschine, préalablement décolorée par l'acide sulfurique, constitue un réactif très sensible du brome et permet son dosage colorimétrique.

1^o *Séparation du bromure d'argent précipité.* — Le contenu des barboteurs est transvasé dans un petit bécher, ainsi que les eaux de lavages qui entraînent les traces de précipité, d'aspect souvent un peu poussiéreux, qui restent sur les parois des barboteurs. Les solutions réunies font environ 60 cm³. La liqueur surnageante est séparée, par décantation sur un petit filtre sans cendres préalablement lavé à l'eau distillée. Le précipité est entraîné à son tour sur le filtre, et, par des lavages successifs avec de petites quantités d'eau distillée, on élimine les dernières traces d'acidité et de nitrate d'argent.

2^o *Réduction.* — Le filtre est alors ouvert avec soin et étalé sur un entonnoir. On entraîne le précipité dans un petit tube à essai au moyen d'un jet fin d'eau distillée, en évitant d'employer plus de 5 cm³ d'eau.

On ajoute alors 3 gouttes d'acide sulfurique et un

fragment de zinc, purs ; le bromure d'argent est réduit, l'argent réduit monte à la surface, et l'halogène entre en solution à l'état d'acide et de sel de zinc. On attend un moment que la réduction soit complète et on filtre sur un petit filtre. Le filtrat est recueilli dans un tube spécial, à fond plat, bouchant à l'émeri, le précipité d'argent réduit est lavé soigneusement pour qu'il ne retienne pas d'halogène, les eaux de lavages sont réunies à la solution, dans le tube ; le volume est complété à 10 cm³. Ce liquide, ou une fraction de ce liquide, servira pour le dosage.

3^o *Dosage colorimétrique.* — Il a été décrit et pratiqué précédemment par Mlle Chatagnon (44). La technique employée est la suivante :

A 10 cm³ de la solution à doser, ou une portion aliquote complétée à 10 cm³, on ajoute successivement :

0 cm³ 4 d'acide chlorhydrique pur,

2 cm³ d'acide sulfurique à 66° Baumé.

Quand le mélange est refroidi on y ajoute :

0 cm³ 4 de solution de chromate de potassium à 10 %.

Après avoir agité, on laisse au repos 20 minutes exactement ; puis on ajoute :

2 cm³ de réactif à la fuschine (*),

(*) Le réactif à la fuschine se prépare en mélangeant :

10 cm³ de solution de fuschine à 1/1.000.

100 cm³ d'acide sulfurique à 1/20 en volume.

Le mélange se décolore en 1 heure environ.

Certaines fuschines donnent parfois des résultats inconstants ; il est nécessaire d'utiliser une fuschine pure, en C²⁰, et de vérifier, par une série de gammes, la valeur du réactif.

2 cm³ de chloroforme pur.

On agite vivement 30 secondes, et on laisse reposer ; le chloroforme tombe au fond du tube à fond plat, en prenant une coloration violacée, ou mauve si la teneur en brome est faible. La teinte s'atténue très vite et se transforme en quelques heures en une teinte bleuâtre. Il faut donc faire la lecture assez rapidement, autant que possible à la lumière solaire.

On évalue l'intensité de la teinte par comparaison avec une gamme de tubes témoins renfermant de 1/100 de mg. à 1/10 de mg. de Brome (*).

III. — EXPÉRIMENTATION SUR L'ANIMAL

Notre étude a été faite, d'une part, sur le Lapin et le Chien, d'autre part sur le Cobaye.

Expérience n° 1.

Un lapin mâle, de 2 kg., a été introduit dans la cage respiratoire utilisée précédemment (16). Une ampoule pesée, de bromure de méthyle pur, est ouverte et maintenue debout dans un flacon d'un demi-litre traversé par le courant d'air alimentant la cage.

L'expérience a duré quarante minutes pendant lesquelles 434 litres d'air ont circulé dans la cage et ont entraîné 8 g. 30 de bromure, (soit une concentration de 19 mg. par litre d'air).

(*) La solution étalon est une solution de bromure de potassium renfermant 14 mg. 875 de sel pur par litre. Cette solution est telle que 1 cm³ correspond à 1/100 de mg. de brome.

Au début, le lapin a montré une certaine agitation, et une légère paralysie du train postérieur. Au bout de 40 minutes, l'animal a été sorti de la cage, paraissant assez abattu, rejetant la tête en arrière, puis il a été pris de convulsions.

Le lendemain, l'état du lapin s'est aggravé et il est mort dans l'après-midi. Il a vécu 27 heures après le début de l'expérience. L'autopsie a montré uniquement un œdème considérable du poumon.

L'examen histologique des organes n'a rien montré d'anormal.

Expérience n° 2.

Un lapin, pesant 2 kg. 800, a été soumis 20 minutes par jour pendant 8 jours consécutifs, à l'action du bromure de méthyle, dans la cage respiratoire contenant une atmosphère de teneur en bromure de méthyle voisine de 10 mg. par litre. Les premiers jours le lapin semble assez bien supporter l'anesthésie, la narcose persiste souvent quelques minutes après qu'il est sorti de la cage. Toutefois le 8^e jour il semble très abattu et, le 9^e jour, la dose de bromure de méthyle est augmentée ; il meurt en moins de trente minutes ; 300 litres d'air ont entraîné 10 g. 50 de toxique, soit une concentration de 35 mg. par litre.

L'animal a perdu peu de poids (100 g. en 6 jours). L'autopsie a révélé de la congestion du cerveau et de l'œdème pulmonaire.

Exception faite du poumon, l'examen histologique (c'était le but de l'expérience) n'a pas montré de mo-

difications sensibles : l'inondation alvéolaire sanguine, très importante, a été le fait à signaler.

Expérience n° 3.

Lapin mâle, pesant 2 kg. 450, soumis à une intoxication massive : le contenu d'une ampoule de 25 g. de bromure de méthyle pur est volatilisé directement dans la cage respiratoire (volume 160 litres), le ventilateur brasse l'air activement pendant l'expérience.

Moins de 10 minutes après le début, la narcose est profonde, puis apparaissent la congestion intense des vaisseaux de l'oreille, une légère sécrétion des muqueuses. La respiration est accélérée. Puis l'animal a quelques hoquets et meurt en 35 minutes. La concentration en bromure était forte et atteignait 156 mg. par litre d'air.

Après un séjour de 18 heures à la glacière, les organes ont été prélevés et le brome dosé. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-contre.

TABLEAU XVI

Organes prélevés	Poids de l'organe entier frais	CH ³ Br pour 100 g. de substance	CH ³ Br pour l'organe entier
	g.	mg.	mg.
Moelle osseuse..		8,31	
Surrénales	0,55	0	0
Sang		4,51	
Cerveau	12	0	0
Foie	118	0	0
Reins	23	6,41	1,47
Rate	1,50	0	0
Poumons	34	10,44	3,55
Testicules	22	0,36	0,08
Graisse rénale..		5,65	

Les expériences qui suivent ont été effectuées sur le Chien, et nous avons été frappé par le fait que les réactions de cet animal sont différentes de celles du lapin. Chez les chiens, que nous avons soumis à l'intoxication par le bromure de méthyle, nous avons observé une expectoration extrêmement abondante, souvent spumeuse.

Expérience n° 4.

Une jeune chienne, pesant 8 kg. 400, est introduite dans la cage respiratoire (l'air sortant du compteur se charge en bromure de méthyle. suivant le dispositif de l'expérience n° 1).

Il est passé 2.275 litres d'air qui ont entraîné 24 g. 90 de bromure, l'animal est mort en 1 heure 25 minutes dans une atmosphère renfermant 10 mg. 8 de toxique par litre.

La mort a été précédée d'expectoration intense, de vomissements et de tremblements.

Les organes ont été prélevés aussitôt après la mort et conservés à la glacière ; les dosages, pratiqués selon la technique habituelle, ont donné des résultats nuls, et nous avons pensé que la teneur des organes en bromure de méthyle était inférieure à la sensibilité de la méthode.

Expérience n° 5.

Chien pesant 10 kg. 900. L'intoxication a été réalisée de la même façon que dans l'expérience pré-

écédente, seule la concentration de l'atmosphère en produit halogéné a été supérieure : 44 mg. par litre d'air ; l'animal est mort en 2 heures 40 minutes ; là encore, nous avons retrouvé l'expectoration intense, et le « poumon noyé » a entraîné l'asphyxie. Nous avons effectué les dosages de brome dans les organes prélevés à l'autopsie (tableau XVII).

TABLEAU XVII

Organes prélevés	Poids de l'organe frais ^o	Prise d'essai	CH ³ Br pour 100 g. substance fraîche	CH ³ Br pour l'organe entier
	g.	g.	mg.	mg.
Moelle osseuse....		2	traces	
Surrénales	0,85	0,85	traces	traces
Thyroïdes	0,70	0,70	traces	traces
Sang		28 cm ³	traces	
Cerveau	72	32	2,2	1,6
Foie	303	40	5,2	15,7
Pancréas	23	23	0	
Reins	40	40	6,5	2,6
Rate	17	17	0	
Poumons	306	21,7	traces	traces
Testicules	13,9	13,9	0	
Graisse abd.		23	6,4	

Expérience n° 6.

Une chienne, pesant 15 kg., a été anesthésiée au moyen de bromure de méthyle, l'intoxication est massive et réalisée comme dans l'expérience n° 3, en vaporisant directement un poids donné de bromure de méthyle dans la cage.

La mort survient en 22 minutes ; la concentration du bromure dans la cage était de 300 mg. par litre d'air.

Chez cet animal, les symptômes ont été un peu différents, une période d'agitation a précédé la paralysie, celle-ci a été progressive, les phénomènes respiratoires très ralentis. Nous n'avons pas enregistré d'expectoration intense comme au cours des expériences précédentes, il semblait qu'il n'y eût pas d'œdème. Cependant l'autopsie a révélé un œdème extrêmement considérable ; le volume du foie était également augmenté. Suivant la technique habituelle, nous avons effectué le dosage du brome dans les organes prélevés sur le cadavre, préalablement refroidi par un séjour à la glacière (tableau XVIII).

TABLEAU XVIII

Organes prélevés	Poids de l'organe frais	Poids de la prise d'essai	CH ³ Br pour 100 g. matière fraîche	CH ³ Br pour l'organe entier
	g.	g.	mg.	mg.
Moelle osseuse.....		0,80	7,36	
Surrénales	2,89	2,89	traces	traces
Thyroides.....	6,16	6,16	traces	traces
Sang.....		64 cm ³	1,7	
Cerveau.....	76	76	0,23	0,17
Foie.....	418	74	0,88	3,68
Reins	54	105	0,72	3
Rate.....	32	54	1,1	0,59
Poumons.....	156	32	traces	traces
Graisse abd.....		53	1,8	2,81
		23	1,54	

Devant les chiffres, souvent très faibles, parfois nuls, obtenus au cours de ces expériences qui, cependant, provoquèrent la mort de l'animal, nous nous sommes demandé quel était le sort du dérivé bromé. Suppo-

sant qu'il était fixé intimement sur la cellule, nous l'avons recherché successivement par la méthode d'entraînement et pyrolyse, puis dans les résidus de cette méthode.

Ce dosage du Brome dans les résidus organiques a été fait suivant la technique préconisée par M. A. Damiens (41) :

1^o Après action préalable de la potasse, destruction en présence de carbonates alcalins par le nitrate de potassium ;

2^o Dissolution des sels, acidification par l'acide nitrique et précipitation par le nitrate d'argent ;

3^o Réduction du précipité argentique par le zinc libérant l'acide bromhydrique, puis dosage colorimétrique du Brome.

Expérience n° 7.

Un cobaye (A) a été soumis dans un espace clos à l'action du Bromure de Méthyle, deux autres cobayes (B et C) à l'action des produits de combustion de Bromure de Méthyle utilisé pour l'extinction d'un incendie. Après la mort, les matières cérébrales ont été prélevées, et le Brome dosé par la méthode d'entraînement et pyrolyse, puis, par la méthode de M. A. Damiens. Les résultats ont été les suivants :

TABLEAU XIX

Cobayes	Intoxication provoquée par	Poids de l'organe (matière céré- brale)	Brome dosé par la méthode d'entraîn ^t	Brome dosé pour l'org. entier dans les résidus de la méth. d'entraîn ^t	Brome dosé pour 100 g de mat. cérébr. dans les résidus de la méth. d'entraîn ^t
A	le Bromure de Méthyle	g. 2,10	mg. 0	mg. 0,02	mg. 0,95
B	les produits de combust. du Br. de Mét.	2,90	0	0,005	0,17
C	les produits de combust. du Br. de Mét.	2,20	0	< 0,005	

Deux autres cobayes D et E ont été soumis à l'action de produits de combustion du Bromure de Méthyle. A l'autopsie, le poumon et le foie ont été prélevés et les quantités de Brome dosé ont été les suivantes :

TABLEAU XX

Cobaye D	Poids de l'organe (matière fraîche)	Brome dosé par la méthode d'entraîn ^t	Brome dosé, pour l'org. entier, dans les résidus de la méthode d'entraîn ^t	Brome dosé, pour 100 g de mat. fraîche dans les résidus de la méthode d'entraîn ^t
	g.	mg.	mg.	mg.
Poumon .	3,55	0	0,07	1,9
Foie.....	9,72	0	0,299	3,08
Cobaye E				
Poumon .	4	0	0,12	3
Foie... .	5,94	0	0,05	0,84

IV. — CONCLUSIONS

Comme on le voit, d'après ces derniers tableaux, la méthode d'entraînement et pyrolyse n'a pas permis de déceler de brome, en quantités dosables. Par contre, la méthode de M. A. Damiens, appliquée aux résidus de ce premier traitement, a fourni des teneurs en Brome, très appréciables.

Ces quantités sont nettement supérieures à celles du « brome normal » puisqu'elles atteignent 3 mg. pour 100 g, d'organes frais. Les travaux de M. A. Damiens (41) concernant le « brome existant normalement dans les tissus animaux » ont montré que les taux n'atteignent jamais 1 mg. pour 100 g. d'organes frais, quels que soient l'organe et l'espèce animale considérés.

Il semble donc que le bromure de méthyle, administré par inhalation, se fixe sur les tissus de façon telle qu'il ne puisse être dosé entièrement par la méthode d'entraînement et de pyrolyse. Cela explique les chiffres très faibles, ou quelquefois nuls, trouvés pour des expériences où l'animal a été soumis à des inhalations d'atmosphères peu riches en toxique, mais ayant néanmoins provoqué la mort.

Dans les cas où les dosages ont été possibles, nous avons observé une fixation élective sur des organes tels que le cerveau et le poumon, en accord avec les signes de l'intoxication qui se manifeste par des symptômes pulmonaires (particulièrement apparents chez

le chien), et des troubles nerveux (très accentués chez le lapin).

La quantité de bromure de méthyle dosée par entraînement et pyrolyse a été, sans aucun doute, très inférieure à la quantité totale fixée par l'organe, comme le montrent les dosages de brome total pratiqués sur des organes de cobayes soumis à des intoxications modérées.

Le bromure de méthyle se comporte donc vis-à-vis des cellules vivantes d'une manière tout à fait particulière qui explique sans doute sa toxicité.

Vu : le Président de la thèse,

FABRE.

Vu : le Doyen,

DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEHMANN (K. B.). — Arch. f. Hyg., 1911, t. 72, p. 1 à 60.
2. CARRIEU. — Rev. d'Hyg., 1927, t. 49, p. 348.
3. HAMILTON (A.). — Industr. toxicol. New-York, 1934, p. 218.
4. ZULKIS (S.). — Zahnartzl Rundschau, 1924, t. 33, p. 524.
5. EICHERT (H.). — Journ. Amer. Med. Assoc., 1936, t. 106, p. 1652.
6. *Hygiène du Travail*. — Bureau Int. du Travail. Genève, 1929, t. 190.
7. CARRIEU et MARC. — Union Pharmaceutique, 1926, t. 67, p. 299.
8. BEAL (G. D.) et CHESTER (R.), SZALKOWSKI. — Journ. Amer. Pharmac. Assoc., 1933, t. 22, p. 540.
9. BRUENING (A.) et SCHNETKA (M.). — Chim. et Industr., 1934, t. 31, p. 837.
10. BARRETT (H. M.). — Journ. Industr. Hyg., 1936, t. 18, p. 341.
— Ber. Ges. Physiol., 1936, t. 96, p. 516.
11. KOHN ABREST. — Ann. Chim. Analyt., 1933, t. 15, p. 199.
12. — C. R. Ac. Sc., 1934, t. 199, p. 237.
13. MAFI (H. M.). — Thèse Doct. Sc. Paris, 1937.
14. FABRE (R.). — Leçons de Toxicologie (Hermann, éditeur. Paris), 1935, t. 4, p. 34.
15. KAHANE (E.). — Bull. Soc. Chim. Biol., 1937, t. 19, p. 720.
16. LAURIAN (P.). — Thèse Doct. Pharm. Paris, 1937.
17. BERTHELOT et YUNGFLEISH. — C. R. Ac. Sc., 1869, t. 69, p. 567.
18. DUBOSC. — Caoutchouc et Gutta-percha, 1919, t. 16, p. 9815.
19. — Union Pharmaceutique, 1926, t. 67, p. 349.
20. DESOILLE et MELISSINOS. — Union Pharmaceutique, 1935, t. 76, p. 47.

21. BARSOUM et SAAD. — Quart. J. Pharm., 1934, t. 7, p. 205.
 22. — Chim. et Industr., 1934, t. 32, p. 1392.
 23. LAZAREFF. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, t. 141, p. 19.
 24. OGIER et KOHN ABREST. — Traité de Chimie toxicologique, 1925, t. 1, p. 386.
 25. LUTZ. — Chim. et Industr., 1934, t. 25, p. 1403.
 26. *Hygiène du Travail*. — Bureau Int. du Travail. Genève, 1930, t. 1.
 27. — Bureau Int. du Travail. Genève, 1925, t. 29.
 28. MERZBACH (L.). — Ztschr. Ges. exp. Med., 1928, t. 63, p. 383.
 29. BEYNE et GOETT. — Arch. Med. et Pharm. navales, 1926, t. 124, p. 418.
 30. JAQUET. — Arch. f. Klin. Med., 1901, p. 370.
 31. BING. — Schweiz. Rundschau f. Med., 1910.
 32. STEIGER. — Münchener med. Wchnschr., 1918.
 33. RÖHRER. — Vierteljahrschr. f. gericht med. Jahrgang., 1920.
 34. LÖFFLER et RUTIMEYER. — Vierteljahrschr. f. gericht med. Jahrgang., 1920.
 35. JEANNERET. — Thèse Doct. Med. Lyon, 1921.
 36. CADE et MAZEL. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1923, t. 17, p. 722.
 37. TIETZE (A.). — Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg, 1933, p. 733.
 38. DE MORSIER et STEINMANN. — Rev. Accid. de trav. et Malad. profess., 1936, n° 2, p. 149.
 39. DUVOIR, FABRE (R.) et LAYANI. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1937, p. 1540.
 40. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1939, t. 41, p. 15.
 41. DAMIENS (A.). — Bull. Sc. Pharmacol., 1921, t. 28, p. 57.
 42. DENIGÈS. — C. R. Ac. Sc., 1912, t. 155, p. 721.
 43. DENIGÈS et CHELLE. — C. R. Ac. Sc., 1912, t. 155, p. 1010.
 44. CHATAGNON (C.). — Thèse Doct. Pharm. Paris, 1937.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE I. — <i>Le Trichloréthylène.</i>	
I. Généralités.....	10
II. Technique de dosage.....	16
III. Expérimentation sur l'animal.....	21
IV. Conclusions.....	26
CHAPITRE II. — <i>Le Tétrachloréthane.</i>	
I. Généralités.....	28
II. Technique de dosage.....	31
III. Expérimentation sur l'animal.....	32
IV. Conclusions.....	38
CHAPITRE III. — <i>Le Bromure de Méthyle.</i>	
I. Généralités.....	39
II. Technique de dosage.....	44
III. Expérimentation sur l'animal.....	48
IV. Conclusions.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	58
